

공개특허특2001-0006070

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl. 6
A61K 47/14(11) 공개번호 특2001-0006070
(43) 공개일자 2001년01월15일

(21) 출원번호	10-1999-7009148		
(22) 출원일자	1999년10월05일		
번역문제출일자	1999년10월05일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1998/01585	(87) 국제공개번호	WO 1998/46268
(86) 국제출원출원일자	1998년04월07일	(87) 국제공개일자	1998년10월22일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,		
	국내특허 : 브라질, 캐나다, 중국, 일본, 대한민국, 미국,		

(30) 우선권주장	93715/19971997년04월11일일본(JP)
(71) 출원인	후지사와 야구형 고교 가부시키키가이샤 후지야마 아키라 일본 오사카후 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-4-7
(72) 발명자	시모조후미오 일본효고666-0111가와니시-시다이와히가시2-2-13 기무라스미히사 일본효고666-0143가와니시-시세이와다이니시1-5-95 히로세다케오 일본교토605-0933교토시히가시야마-구야마토오지도리쇼멘사가루차야초525 우에다사토시 일본효고666-0125가와니시-시신덴1-16-3 이부키린타 일본교토603-8104교토-시기타-구고야마히가시게니초7 오니시노리오 일본교토616-8374교토-시우쿄-구사가텐류지키타투쿠리미치초10
(74) 대리인	최규팔 이은선

심사청구 : 없음

(54) 의약조성물

요약

물에 난용성인 약물과 2 이상의 계면활성제를 포함하고, 적어도 하나의 계면활성제가 수난용성 약물 및 다른 계면활성제(들)를 용해하고 있는 것을 특징으로 하는, 우수한 용출특성과 경구흡수성을 갖는 의약조성물이 제공된다.

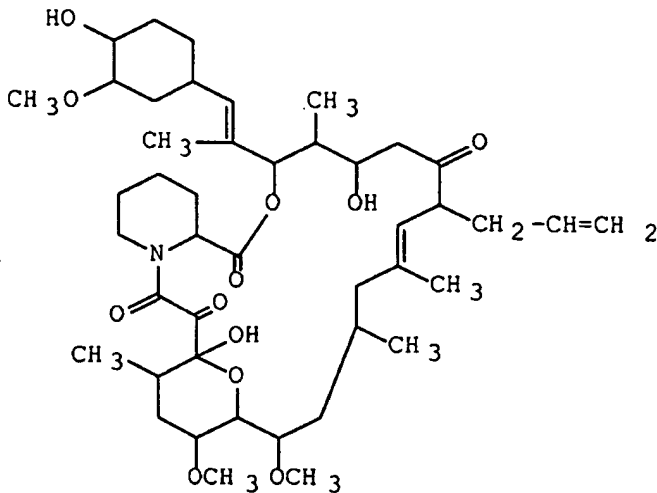
명세서

기술분야

본 발명은 수난용성 약물과 2이상의 계면활성제를 포함하는 의약조성물에 관한 것으로, 극히 우수한 용출특성 및 경구흡수성을 갖는 의약조성물에 관한 것이다. 또한, 본원 발명의 의약조성물은 의료분야에서 이용된다.

배경기술

물에 난용성인 약물의 제제, 특히, 경구제제를 제공하는데 있어서는, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈와 같은 중합체와 약물을 고용화(mix-crystallizing)한 고체분산체를 제조하는 것이 행해지고 있으며, 예를들면 우수한 면역억제작용이 잘 알려져 있으나 물에 대하여 난용성인 하기 FK506 (또는 FR-900506)에 관해서도 그러한 고체분산체가 제공되어 있다 (일본 특개소 62-277321호).



일반명 : 타크롤리무스(tacrolimus)화학명 : 17-알릴-1,14-디히드록시-12-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4.9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온그렇지만, 이들 고체분산체의 경구흡수성은 눈에 띄게 차이나는 경향이 있다고 알려져 있다.

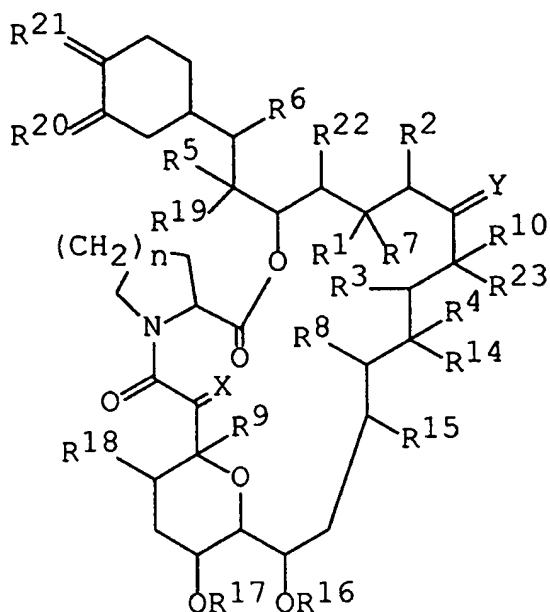
본 발명의 발명자들은 예의 연구의 결과, 물에 난용성인 약물(수난용성 약물)에 있어서도, 용출특성이 우수하고 흡수효율이 높으며, 차이남이 적은 경구흡수성 등이 우수한 특성을 갖는 의약조성물을 발명하기에 이르렀다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 수난용성 약물과 2 이상의 계면활성제를 포함하고, 상기 2이상의 계면활성제중 적어도 하나의 계면활성제가 수난용성 약물 및 다른 계면활성제(들)를 용해하고 있는 것을 특징으로 하는 의약조성물과 그의 제조방법을 발명의 요지로 한다. 이하에서 상세히 설명한다.

본원의 의약조성물에 있어서 적용가능한 「수난용성 약물」로는 물에 대하여 난용성인 약물이라면 좋고, 예를들면, 상기 FK-506을 대표화합물로 하는 하기 화학식 1의 트리시클로 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 열거된다.

[화학식1]



상기식에서, R¹ 및 R², R³ 및 R⁴, R⁵ 및 R⁶의 각각의 인접한 쌍은 각각 독립적으로, a) 2개의 인접한 수소원자이거나, b) 이들이 결합하고 있는 탄소원자와의 사이에서 형성되는 또하나의 결합을 형성할 수 있으며, 이에 추가하여, R²는 알킬기일 수 있고; R⁷은 수소원자, 히드록시기, 보호된 히드록시기 또는 알콕시기이거나, 또는 R¹과 함께 옥소기일 수 있고; R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소원자 또는 히드록시기이고; R¹⁰은 수소원자, 알킬기, 1 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기, 알케닐기, 1 이상의 히드록시기로 치환된 알케닐기 또는 옥소기로 치환된 알킬기이고; X는 옥소기, (수소원자, 히드록시기), (수소원자, 수소원자), 또는 식 -CH₂O-로 표시되는 기이고; Y는 옥소기, (수소원자, 히드록시기), (수소원자, 수소원자), 또는 식 N-NR¹¹R¹² 또는 식 N-OR¹³으로 표시되는 기이고; R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소원자, 알킬기, 아릴기 또는 토실기이고; R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소원자 또는 알킬기이고; R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 옥소기, 또는 (R²⁰a, 수소원자) 또는 (R²¹a, 수소원자)일 수 있고, 여기에서 R²⁰a 및 R²¹a는 각각 독립적으로 히드록시기, 알콕시기 또는 식 -OCH₂OCH₂CH₂OCH₃로 표시되는 기이거나, R²¹a는 보호된 히드록시기이거나, R²⁰a 및 R²¹a는 함께 에폭시드환중의 산소원자를 나타낼 수 있고; n은 1 또는 2의 정수이고; 상기의 정의에 추가하여, Y, R¹⁰ 및 R²³은 이들이 결합하고 있는 탄소원자와 함께, 알킬기, 히드록시기, 1 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기, 알콕시기, 벤질기 및 식 -CH₂Se(C₆H₅)로 표시되는 기로 구성된 군으로부터 선택된 1 이상의 기로 임의로 치환되고, 질소원자, 황원자 및/또는 산소원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 5원 또는 6원의 복소환기를 나타낼 수 있다.

화학식 1의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염은 면역억제작용을 갖는 물질로서 공지이며 (일본특개소 61-148181호공보, 유럽특허공개 제0323042호 참조), 특히 FK506은 심장, 간장, 신장, 골수, 피부, 각막, 폐, 췌장, 소장, 근육, 신경, 수족 등의 장기이식에 있어서의 거부반응이나 각종 자가면역질환의 치료·예방등에 이용되고 있다.

상기 화학식 1의 화합물과 그의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 두 특허공보에 개시된 것과 동일한 방법으로 얻을 수 있다. 특히, 스트렙토마이세스 프쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993 (FERM-BP 제927호) [통상산업성 공업기술원 생명공학 공업기술연구소(National Institute of Bioscience and Human Technology Agency of Industrial Science and Technology) (구명칭: 통상산업성 공업기술원 미생물공업기술 연구소(Fermentation Research Institute Agency of Industrial Science and Technology)에 기탁, 주소: 일본국 이바라키 프쿠바시 히가시 1-초메 1-3, 기탁일: 1984년 10월 5일], 또는 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스 야중 야쿠시마엔시스(*Streptomyces hygroscopicus* supsp. *yakushimaensis*) No. 7238 (FERM-BP 제928호) [통상산업성 공업기술원 생명공학 공업기술연구소에 기탁, 기탁일: 1985년 1월 12일]의 배양에 의해 제조되는 트리시클로 화합물은 FR-900506, FR-900520, FR-900523, FR-900525의 번호가 부여되어 있다 (일본 특개소 61-148181호).

우선, 화학식 1의 화합물에서 사용되는 각 정의 및 그 구체예, 및 그의 바람직한 예를 이하에서 상세히 설명한다.

「저급」이란 달리 지적하지 않는 한, 탄소원자 1~6개를 갖는 기를 의미한다.

「알킬기」의 바람직한 예로서는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 잔기가 포함되며, 예를들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 등의 저급알킬기가 포함된다.

「알케닐기」의 바람직한 예로서는 1개의 이중결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 잔기가 포함되며, 예를들면, 비

닐, 프로페닐(즉, 알릴기), 부테닐, 메틸프로페닐, 펜테닐, 헥세닐 등의 저급알케닐기가 열거된다.

「아릴기」의 바람직한 예로서는 페닐, 톨릴, 크실릴(xylyl), 쿠메닐(cumenyl), 메시틸, 나프틸 등이 포함된다.

「보호된 히드록시기」에 있어서 바람직한 보호기로서는 예를들면, 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 프로필티오메틸, 이소프로필티오메틸, 부틸티오메틸, 이소부틸티오메틸, 헥실티오메틸 등의 저급알킬티오메틸기와 같은 1-(저급알킬티오)(저급)알킬기, 더욱 바람직하게는 $C_1 \sim C_4$ 알킬티오메틸기, 가장 바람직하게는 메틸티오메틸기; 예를들면 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리부틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 트리-t-부틸실릴 등의 트리(저급)알킬실릴, 또는 예를들면 메틸디페닐실릴, 에틸디페닐실릴, 프로필디페닐실릴, t-부틸디페닐실릴 등의 저급알킬-디아릴실릴 등과 같은 트리치환 실릴기, 더욱 바람직하게는 트리($C_1 \sim C_4$)알킬실릴기 및 $C_1 \sim C_4$ 알킬디페닐실릴기, 가장 바람직하게는 t-부틸디메틸실릴기 및 t-부틸디페닐실릴기; 및 카르복실산, 술폰산 및 카바민산으로부터 유도되는 지방족 아실기, 방향족 아실기 또는 방향족기로 치환된 지방족 아실기와 같은 아실기; 등이 열거된다.

지방족 아실기로서는 예를들어 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 카르복시아세틸, 카르복시프로피오닐, 카르복시부티릴, 카르복시헥사노일 등의 카르복시와 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수 있는 저급알카노일기; 예를들어 시클로프로필옥시아세틸, 시클로부틸옥시프로피오닐, 시클로헥틸옥시부티릴, 멘틸옥시아세틸, 멘틸옥시프로피오닐, 멘틸옥시부티릴, 멘틸옥시펜타노일, 멘틸옥시헥사노일 등의 저급 알킬과 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수 있는 시클로(저급)알콕시(저급)알카노일기; 캄포술포닐기(camphorsulfonyl group); 또는 예를들어 카르복시메틸카바모일, 카르복시에틸카바모일, 카르복시프로필카바모일, 카르복시부틸카바모일, 카르복시펜틸카바모일, 카르복시헥실카바모일 등의 카르복시(저급)알킬카바모일기, 또는 예를들어 트리메틸실릴에톡시카보닐에틸카바모일, 트리메틸실릴에톡시카보닐프로필카바모일, 트리에틸실릴에톡시카보닐프로필카바모일, t-부틸디메틸실릴에톡시카보닐프로필카바모일, 트리메틸실릴프로폭시카보닐부틸카바모일기 등의 트리(저급)알킬실릴(저급)알콕시카보닐(저급)알킬카바모일기 등의, 카르복시 또는 보호된 카르복시와 같은 적당한 치환기를 1개 이상 갖는 저급 알킬카바모일기 등이 포함된다.

방향족 아실기로서는 예를들어 벤조일, 톨루오일, 크실로일, 나프토일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 니트로나프토일 등의, 니트로와 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수 있는 아로일기; 예를들어 벤젠술포닐, 톨루엔술포닐, 크실렌술포닐, 나프탈렌술포닐, 플루오로벤젠술포닐, 클로로벤젠술포닐, 브로모벤젠술포닐, 요오도벤젠술포닐 등의, 할로겐과 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수 있는 아렌술포닐기(arenesulfonyl group) 등이 포함된다.

방향족기로 치환된 지방족 아실기로서는 예를들어 페닐아세틸, 페닐프로피오닐, 페닐부티릴, 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸, 2-에틸-2-트리플루오로메틸-2-페닐아세틸, 2-트리플루오로메틸-2-프로폭시-2-페닐아세틸 등의, 저급알콕시 또는 트리할로(저급)알킬과 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수 있는 아르(저급)알카노일기 등이 포함된다.

상기 아실기중, 더욱 바람직한 아실기는 카르복시를 가질 수 있는 $C_1 \sim C_4$ 알카노일기, 시클로알킬 부분에 ($C_1 \sim C_4$)알킬을 2개 갖는 시클로($C_5 \sim C_6$)알콕시($C_1 \sim C_4$)알카노일기, 캄포술포닐기(camphorsulfonyl group), 카르복시($C_1 \sim C_4$)알킬카바모일기, 트리($C_1 \sim C_4$)알킬실릴($C_1 \sim C_4$)알콕시카보닐($C_1 \sim C_4$)알킬카바모일기, 니트로기를 1개 또는 2개 가질 수 있는 벤조일기, 할로겐을 갖는 벤젠술포닐기, 또는 $C_1 \sim C_4$ 알콕시와 트리할로($C_1 \sim C_4$)알킬기를 갖는 페닐($C_1 \sim C_4$)알카노일기이며, 이들 중, 가장 바람직한 것으로는 아세틸, 카르복시프로피오닐, 멘틸옥시아세틸, 캄포술포닐, 벤조일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 요오도벤젠술포닐 및 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸이다.

「5원 또는 6원환의 질소원자, 황원자 및/또는 산소원자를 함유하는 복소환기」의 바람직한 예로서는 피롤릴기, 및 테트라히드로푸릴기 등이 포함된다.

화합식 1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로서의 무독성의 약제학적으로 허용되는 통상의 염이며, 예를들어 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 예를들어 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염, 암모늄염, 예를들어 트리에틸아민염, N-벤질-N-메틸아민염 등의 아민염과 같은 무기 또는 유기염기와의 염이 포함된다.

화합식 1의 화합물에 있어서는 이형체(conformer) 또는 비대칭탄소원자 및 이중결합에 기인하는 광학 이성체 및 기하이성체와 같은 1쌍 이상의 입체이성체가 존재할 수 있으며, 이와 같은 이형체 또는 이성체도 본 발명의 범위에 포함된다.

화합식 1의 화합물 및 그의 염은 용매화물 형태로 존재할 수 있으며, 그 경우도 본원발명의 범위에 포함된다. 바람직한 용매화물로서는 수화물 및 에탄올레이트가 포함된다.

화합식 1의 트리시클로 화합물의 보다 바람직한 예는 R^3 및 R^4 또는 R^5 및 R^6 의 각각의 인접한 쌍이 각각 독립적으로 이들이 결합하고 있는 탄소원자와의 사이에 형성되는 또하나의 결합을 형성할 수 있고; R^8 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소원자이고; R^9 는 히드록시기이고; R^{10} 은 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 알릴기이고; X는 (수소원자, 수소원자) 또는 옥소기이고; Y는 옥소기이며; R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} 및 R^{22} 는 각각 메틸기이고; R^{20} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 (R^{20a} , 수소원자) 또는 (R^{21a} , 수소원자)이고, 여기

에서, R^{20a}와 R^{21a}는 각각 히드록시기 또는 알콕시기이거나, R^{21a}는 보호된 히드록시기이고, n은 1 또는 2의 정수인 화합물이다. FK506은 화학식 1의 트리시클로 화합물 중에서 가장 바람직한 화합물이지만, 또한 바람직한 예로서, 하기의 화합물이 열거된다:

1,14-디히드록시-12-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,17,19,21,27-펜타메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온,12-[2-(4-아세톡시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-17-알릴-1,14-디히드록시-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온,17-알릴-1,14-디히드록시-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-12-[2-(4-(3,5-디니트로벤조일옥시)-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온,17-알릴-12-[2-[4-((-)-2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세톡시)-3-메톡시시클로헥실]-1-메틸비닐]-1,14-디히드록시-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온,17-에틸-1,14-디히드록시-12-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온 (FR900520), 및 17-에틸-1,14,20-트리히드록시-12-[2-(3,4-디히드록시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온.

이하, 본 발명에서 사용되는 계면활성제에 관하여 설명한다.

본 발명에서는 2 이상의 계면활성제가 사용되며, 약제학적으로 허용되는 천연 또는 합성의 계면활성제 중에서 적절히 2 이상을 선택하여 사용할 수 있다. 이 중 천연 계면활성제로서는 동물 또는 식물을 기원으로 하는 각종의 계면활성제를 사용할 수 있으며, 또한 합성 계면활성제로서는 양이온성, 음이온성, 비이온성 등에 관계없이 사용할 수 있다.

본 발명에 있어서 사용되는 2 이상의 계면활성제 중 적어도 하나의 계면활성제는 수난용성 약물 및 다른 계면활성제(들)를 용해할 수 있는 액상의 계면활성제가 바람직하며, 예를들면 다음과 같은 계면활성제 중에서 1 또는 2 이상을 선택할 수 있다: 프로필렌 글리콜 모노- 또는 디- 지방산 에스테르[프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 (SefsolTM-218 등), 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트 (SefsolTM-228 등), 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 디카프레이트 (SefsolTM-220 등), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노이소옥타노에이트 (SefsolTM-2126 등), 프로필렌 글리콜 디이소옥타노에이트 (SefsolTM-2226 등), MIGLYOLTM840, 등] 지방산(올레산, 리놀레산, 등)·1가 알콜 지방산 에스테르[이소프로필 미리스테이트, 부틸 미리스테이트, 이소세틸 미리스테이트, 옥틸도데실 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소스테아릴 팔미테이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소세틸 이소스테아레이트, 부틸 스테아레이트, 이소세틸 스테아레이트, 세틸 이소옥타노에이트, 에틸 리놀리에이트, 이소프로필 리놀리에이트, 헥실 라우레이트, 에틸 올리에이트, 데실 올리에이트, 올레일 올리에이트, 옥틸도데실 미리스테이트, 헥실데실 디메틸옥타노에이트, 옥틸도데실 네오데카노에이트, 등]·에틸렌 글리콜 지방산 에스테르[에틸렌 글리콜 모노카프릴레이트 (SefsolTM-118 등), 에틸렌 글리콜 디카프릴레이트 (SefsolTM-128 등), 에틸렌 글리콜 모노이소옥타노에이트 (SefsolTM-1126 등), 에틸렌 글리콜 디이소옥타노에이트 (SefsolTM-1226 등), 등]·기타 다가 알콜 지방산 에스테르[테트라글리세린 모노카프릴레이트 (SefsolTM-618 등), 테트라글리세린 헥사카프릴레이트 (SefsolTM-668 등), 등]·2염기산 디에스테르[디이소프로필 아디페이트, 디이소부틸 아디페이트, 디에틸 세바케이트 (diethyl sebacate), 디이소프로필 세바케이트, 디에틸 프탈레이트 등]·알콜[올레일 알콜, 세타놀, 스테아릴 알콜 등]·기타 [스쿠알렌, 스쿠알렌 등]바람직하게는 프로필렌 글리콜 모노- 또는 디- 지방산 에스테르이며, 더욱 바람직하게는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트이다.

또한, 2 이상의 계면활성제 중의 다른 계면활성제(들)로서는 상기한 계면활성제 중으로부터 선택하는 것도 가능하지만, 예를들면 다음과 같은 계면활성제 중으로부터 1 또는 2 이상을 선택할 수 있다.

·폴리옥시에틸렌 알킬 에테르[폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(J.P. 라우로마크로골), 등]

·폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르[TweenTM20, TweenTM40, TweenTM60, TweenTM65, TweenTM80 등]·폴리옥시에틸렌 글리세릴 모노 지방산 에스테르[폴리옥시에틸렌 글리세린 모노스테아레이트 등]·폴리옥시에틸렌 프로필렌 글리콜 모노 지방산 에스테르[폴리옥시에틸렌 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 프리필렌 글리콜 모노올리에이트, 등]·폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르[폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 헥사스테아레이트, 폴리옥시에틸렌

소르비톨 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 비즈왁스 (polyoxyethylene sorbitol beeswax), 등] 천연유지, 또는 왁스류의 폴리옥시에틸렌 유도체[폴리옥시에틸렌 카스터유(polyoxyethylene castor oil), 폴리옥시에틸렌 경화(hydrogenated) 카스터유 (상표명: HCO-40, HCO-60, 크레모포-RH40, 크레모포-RH60 등), 폴리옥시에틸렌 라놀린, 등]·폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르[폴리에틸렌 글리콜 모노올리에이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트 (J.P. 폴리옥실 스테아레이트 40 등), 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 등]

·소르비탄 지방산 에스테르[소르비탄 모노올리에이트 (SpanTM80 등), 소르비탄 모노스테아레이트 (SpanTM60 등), 소르비탄 모노팔미테이트 (SpanTM40 등), 소르비탄 모노라우레이트 (SpanTM20 등), 소르비탄 모노카프릴레이트 (SefsolTM-418 등), 등]·백당 (sucrose) 지방산 에스테르[DK-SS, DK-F160, DK-F140, DK-F110 (다이이치 고교 세이아쿠사의 상표) 등]·폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 블록 공중합체형 계면활성제[플루로닉(Pluronic)TM F87, 플루로닉TM F127, 플루로닉TM F68, 플루로닉TM L44, 플루로닉TM P123, 플루로닉TM P85, 폴록사머TM-188, 폴록사머TM-235, 폴록사머TM-403, 폴록사머TM-407, 등]·알킬 황산 에스테르염[라우릴 황산 나트륨 등]·인지질 (phospholipids)[정제 난황 레시틴 (purified egg yolk lecithin), 정제 대두 레시틴 등]·담즙산염(소듐 타우로콜레이트, 소듐 글리코콜레이트 등)바람직하게는 폴리옥시에틸렌 유도체이며, 더욱 바람직하게는 폴리옥시에틸렌 경화 카스터유 (예를들면 HCO-60) 이다.

통상, 상기 이외의 성분으로서, 통상의 점증제 (카르복시폴리메틸렌 등), 착색제, 감미제, 방향제, 희석제 등을 첨가할 수 있다.

한편, 본원발명의 의약조성물을 제조하는 방법은 다음과 같다.

수난용성 약물 및 2 이상의 계면활성제를 혼합하고, 교반등의 통상의 방법으로 2이상의 계면활성제중 적어도 하나의 계면활성제에 수난용성 약물 및 다른 계면활성제(들)를 용해시킴으로써 용액상태의 본원발명의 의약조성물을 제조할 수 있다.

본원발명의 의약조성물 중의 각 성분의 함유량은 이들의 종류에 따라 다양하게 설정하는 것이 바람직하지만, 예를들면 다음과 같은 함유량일 수 있다.

수난용성 약물의 유효투여량은 여러 요인들 중 치료하는 환자 개개의 연령, 질병의 진단 및 정도에 따라 다르지만, 통상 1일당 유효 성분으로서 약 0.01~1000mg, 바람직하게는 0.05~500mg, 더욱 바람직하게는 0.1~100mg이 질환의 치료에 사용될 수 있으며, 일반적으로 1회 평균 약 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 5mg, 10mg, 50mg, 100mg, 250mg, 또는 500mg이 투여될 수 있다. 통상, 본 발명의 의약조성물 중에 있어서 수난용성약물의 함유량은 전량에 대하여 0.01~20%, 바람직하게는 0.1~10%로 하는 것이 권장된다.

2 이상의 계면활성제 중 「수난용성 약물 및 다른 계면활성제를 용해하는」 계면활성제 이외의 계면활성제(들)은 전량에 대하여 0.1~80%, 바람직하게는 0.5~60%, 보다 바람직하게는 1~40%로 하는 것이 권장된다. 또한, 수난용성 약물과 그 계면활성제(들)과의 바람직한 배합비(중량비)는 1:0.5~100, 더욱 바람직하게는 1:1~50, 가장 바람직하게는 1:2~30 이다.

이하, 실시예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 이들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

실시예 1

FK5061mg

폴리옥시에틸렌 경화 카스터유30mg

프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트적량

계100 μ l

FK506 및 폴리옥시에틸렌 경화 카스터유를 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트와 혼합하고, 교반 또는 통상의 방법에 의해 용해시켜 용액상태의 조성물을 얻는다.

실시예 2

실시예 1과 동일하게 하여 하기의 조성물을 얻는다.

(A)

FK506125mg

폴리옥시에틸렌 경화 카스터유1.5g

프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트적량

계5ml

(B)

FK506125mg

폴리옥시에틸렌 경화 카스터유1.5g

프로필렌 글리콜 디카프릴레이트적량

계5ml

실시에 3 (용출시험)

용출시험을 일본약전(J.P.) 제2법(패들법)에 따라 행하였다. 시험액은 물 500ml로 하고 패들의 교반수는 50rpm으로 하였다. 실시에 2에서 제조한 조성물A를 4호 캡셀(200 μ l)에 충전하고, 시험액에 첨가한 후, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 및 60분에 시험액 0.5ml을 채취한다. 이것을 포아사이즈 0.5 μ m의 필터로 여과하고, 100 μ l을 분취하여 등량의 메탄올과 혼합한 후, 고속액체 크로마토그래피로 분석한다. 이상의 조작에 의해 조성물A로부터의 FK506의 용출성을 측정한 결과, T50%가 22.0 \pm 1.6분 (평균 \pm 표준오차)이었다.

발명의 효과

본원발명의 의약조성물은 우수한 가용화능을 가지며, 또한 안정성, 조작성이 우수하고, 흡수효율이 높으며, 변동폭이 작은 우수한 경구흡수성 등을 갖는 조성물임이 확인되었다.

본원발명에 의해, 물에 난용성인 화합물이기 때문에 충분한 또는 안정한 경구흡수성이 얻어지지 않아 경구제로서의 개발을 단념할 수 밖에 없었거나 의약으로서의 유용성이 충분히 발휘될 수 없었던 화합물을 유용한 경구제로서 제공할 수 있게 되었다.

또한, 본 조성물은 외용, 주사, 점안, 점비 등의 투여경로에서도 사용할 수 있다. 경구제로서 사용하는 경우는 본 조성물을 캡셀제로서 직접복용하거나 또는 미리 물, 주스 등에 분산하여 액제로서 복용할 수 있다. 외용제로서 사용하는 경우는 미리 물 등에 분산하여 로션제 형태로 사용할 수 있다. 주사제로서 사용하는 경우는 본 조성물을 물, 또는 생리식염수 등에 분산하여 투여한다. 점비제로서 사용하는 경우는 미리 물 등에 분산하여 점비한다. 점안제로서 사용하는 경우는 미리 물, 또는 등장완충액 등에 분산하여 점안할 수 있다.

또한, 각 성분을 적당히 선택함으로써, 약물의 용해속도 및/또는 방출속도를 조절하여 서방화제제로 하는 것도 가능하다.

수난용성 약물로서 상기 화학식 1의 트리시클로 화합물을 사용하는 경우, 그 약리작용으로부터, 본 발명의 의약조성물은 하기 질환이나 하기 상태의 치료 및 예방에 유용하다:

심장, 신장, 간장, 골수, 피부, 각막, 폐, 체장, 소장, 수족, 근육, 신경, 추간판(intervertebral disc), 기관(trachea), 근아세포, 연골 등의 장기 또는 조직의 이식시 거부반응;

골수이식에 의한 이식편대숙주반응(graft-versus-host reactions);

만성관절 류마티스, 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 다발성 경화증, 중증 근무력증(myasthenia gravis), 제1형 당뇨병 등의 자가면역질환; 및

또한, 병원성 미생물 (예를들면, 아스퍼질루스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus), 푸사리움 옥시스포룸(Fusarium oxysporum), 트리코피톤 아스테로이드스(Trichophyton asteroides) 등)에 의한 감염증.

또한, 화학식 1의 트리시클로 화합물의 제제는 다음 질환의 치료 및 예방에도 유용하다:

염증성 또는 증식항진성 피부병 또는 면역학적-매개 피부질환 (예를들면, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진상 피부염, 지루성 피부염, 편평태선 (lichen planus), 천포창(pemphigus), 수포창류 천포창(bullous pemphigoid), 표피수포증, 두두러기

(urticaria), 혈관성 수종, 맥관염, 홍반, 피부호산구증가증, 홍반성낭창, 좌창 및 원형탈모증);

자가면역질환의 안질환 (예를들면, 각결막염(keratoconjunctivitis), 춘계 결막염, 베체트병(Behcet's disease) 관련 유베이티스(uveitis), 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추형 각막염, 각막상피 이영양증, 각막백반, 안천포창(ocular pemphigus), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 공막염(scleritis), 그레이브스 안장해 (Graves' opthalmopathy), 보그트-코야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca, dry eye), 소수포 (phlyctenule), 홍채모양체염, 유육종증(sarcoidosis), 내분비 안장해 등);

가역적 폐색성 기도질환 [천식 (예를들면, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식 및 진애성 천식), 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를들면, 지발형 천식 및 기도반응성 항진), 및 기관지염 등];

점막 및 혈관의 염증 (예를들면, 위궤양, 허혈증 및 혈전증에 의한 혈관손상, 허혈성 장질환, 장염, 괴사성 소장결장염, 화상에 의한 장손상, 루코트리엔 B4-매개 질환);

장의 염증/알레르기 (예를들면, 소아 지방변증(coeliac disease), 직장염, 호산성 위장염, 포만세포증, 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염);

위장관으로부터 원격부위에 증후성 증상발현을 하는 음식물 관련 알레르기-질환 (예를들면 편두통, 비염 및 습진);

신증(renal disease) (예를들면, 간질성 신염(intestinal nephritis), 군파스테르-증후군(Goodpasture's syndrome), 용혈성 요독증 증후군 및 당뇨병성 신증);

신경성 질환 (예를들면, 다발성 근염(multiple myositis), 길란-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 메니에르증(Meniere's disease), 다발성 신경염, 단발성 신경염, 뇌경색, 알프하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 및 신경근장해);

뇌허혈질환 (예를들면, 두부장해, 뇌출혈(예를들면, 지주막하출혈, 뇌내출혈), 뇌혈전, 뇌색전증, 심정지, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작(transient ischemic attack, TIA), 고혈압성 뇌증(hypertensive encephalopathy));

내분비질환 (예를들면, 갑상선기능항진증 및 바세도우병(Basedow's diseases));

혈액질환 (예를들면, 순적아구병(pure red cell aplasia), 재생불량성 빈혈, 형성불량성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병(idiopathic thrombocytopenic purpura), 자가면역성 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적아구성 빈혈 및 적혈구형성 부전증);

골질환 (예를들면, 골다공증);

호흡기계통질환(예를들면, 유육종증(Sarcoidosis), 폐섬유증(pulmonary fibrosis) 및 특발성 간질성 폐렴);

피부질환 (예를들면, 피부근염, 심상성 백반증(leukoderma vulgaris), 심상성 어린선(ichthyosis vulgaris), 광선과민증 및 피부 T세포 림프증);

순환기계통질환 (예를들면, 동맥경화증(arteriosclerosis), 아테로경화증 (arterosclerosis), 대동맥염 증후군(aortitis syndome), 결절성 다발성 동맥염 및 심근증);

교원병 (예를들면, 공피증(scleroderm), 베게너-육아증(Wegener's granuloma) 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome));

지방과다증;

호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis);

치주병 (예를들면, 치육, 치주, 치조골, (치의) 시멘트질(substantia ossea dentis)의 손상);

네프로틱 증후군 (nephrotic syndrome) (예를들면, 사구체신염);

남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증;

근 디스토로피 (muscular dystrophy);

농피증(pyoderma) 및 세자리 증후군 (Sezary syndrome);

염색체 이상증 (예를들면, 다운 증후군 (Down's syndrome));

아디슨병 (Addison's disease);

활성산소 매개 질환 [예를들면, 장기손상시 (보존, 이식 또는 허혈성질환(혈전증, 심근경색 등) 발생하는 (심장, 간장, 신장, 소화관 등의) 장기의 허혈성 혈류손상);

장질환 (예를들면, 엔도톡신 쇼크, 위막성 대장염, 약제 또는 방사선에 의한 대장염);

신성 질환(renal disease) (예를들면, 허혈성 급성신부전, 만성신부전);

폐질환 (예를들면, 폐중 산소 또는 약제(예를들면, 파라코트, 블레오마이신 등)에 의한 중독, 폐암, 폐기종);

안병(ocular disease) (예를들면, 백내장, 철침착증(안구철청증), 망막염, 색소침착증, 노인성 반점변질, 유리체 반흔(vitreous scarring), 알카리 화상각막);

피부염 (예를들면, 다형성 홍반, 선상 면역글로불린 A 피부염, 시멘트 피부염(cement dermatitis));

및 기타의 질환 (예를들면 치육염, 치주염, 패혈증, 헤장염 또는 환경오염(예, 대기오염), 노화, 발암물질, 암전이, 및 고산병에 의한 질환));

히스타민 또는 루코트리엔 C4 유리에 의한 질환;

관동맥의 재협착, 수술후의 장관유착;

자가면역질환 및 염증상태 (예를들면, 원발성점막수종(primary mucosal edema), 자가면역성 위축성 위염, 조발성 폐경, 남성 불임 증, 연소성 당뇨병(juvenile diabets mellitus), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 유천포창(pemphigoid), 교감성 안염, 수정성 포도막염(lens-induced uveitis), 특발성 백혈구 감소증(idiopathic leukopenia), 활동성 만성간염, 특발성 간경변(idiopathic cirrhosis), 원판상 홍반성 낭창(discoid lupus erythematosus), 자가면역성 정소염, 관절염(예를들면, 변형관절염), 또는 다발성 연골염);

인간면역결핍 바이러스(HIV) 감염증, 후천성면역결핍증후군(AIDA);

알레르기성 결막염;

외상, 화상, 수술 등에 의한 비후성 반흔(hypertrophic cicatrix)이나 켈로이드(keloid) 등.

또한, 화학식 1의 트리시클로 화합물은 간장재생작용 및/또는 간세포 비대 및 과형성의 자극작용을 갖는다. 따라서, 본 발명의 의약 조성물은 간질환[예를들어, 면역원성질환(자가면역성 간장병, 원발성 담즙성 간경변 또는 경화성 담관염과 같은 만성 자가면역성 간장병), 부분적 간장절제, 급성간장괴사(예를들면, 독물, 바이러스성 간염, 쇼크 또는 무산소증에 의한 괴사), B형 간염, 비A비B형(non-A non-B) 간염, 간경변 및 간기능부전(예, 극증간염(fulminant hepatitis), 지발성 간염 및 급성부터 만성으로 이행한 간기능부전)]의 치료 및 예방에 유용하다.

또한, 본 조성물은 화학요법작용의 증강활성, 사이토메갈로 바이러스 감염의 예방 및 치료활성, 항염증활성, 펩티딜-프롤릴 아이소머라제(peptidyl-prolyl isomerase) 또는 로타마제(rotamase)의 저해활성, 항말라리아 활성, 항종양활성, 등과 같은 약리작용에 의하여 각종 질환의 예방 및 치료에 유용하다.

본 출원에서 인용된 특허, 특허출원 및 문헌의 개시는 본 명세서 기재의 일부로 한다.

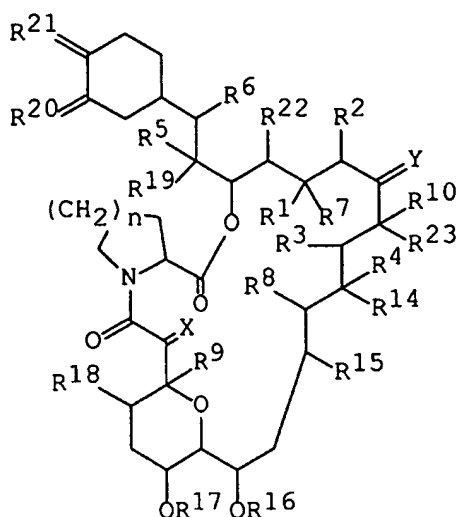
(57)청구의 범위

청구항1

수난용성 약물과 2 이상의 계면활성제를 포함하고, 상기 2 이상의 계면활성제 중 적어도 하나의 계면활성제가 상기 수난용성 약물 및 다른 계면활성제(들)를 용해하고 있는 것을 특징으로 하는 의약조성물.

청구항2

제1항에 있어서, 수난용성 약물이 하기 화학식 1의 트리시클로 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 의약조성물:[화학식 1]



상기식에서, R¹ 및 R², R³ 및 R⁴, R⁵ 및 R⁶의 각각의 인접한 쌍은 각각 독립적으로, a) 2개의 인접한 수소원자이거나, b) 이들이 결합하고 있는 탄소원자와의 사이에서 형성되는 또하나의 결합을 형성할 수 있으며, 이에 추가하여, R²는 알킬기일 수 있고; R⁷은 수소원자, 히드록시기, 보호된 히드록시기 또는 알콕시기이거나, 또는 R¹과 함께 옥소기일 수 있고; R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소원자 또는 히드록시기이고; R¹⁰은 수소원자, 알킬기, 1 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기, 알케닐기, 1 이상의 히드록시기로 치환된 알케닐기 또는 옥소기로 치환된 알킬기이고; X는 옥소기, (수소원자, 히드록시기), (수소원자, 수소원자), 또는 식 -CH₂O-로 표시되는 기이고; Y는 옥소기, (수소원자, 히드록시기), (수소원자, 수소원자), 또는 식 N-NR¹¹R¹² 또는 식 N-OR¹³으로 표시되는 기이고; R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소원자, 알킬기, 아릴기 또는 토실기이고; R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소원자 또는 알킬기이고; R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 옥소기, 또는 (R^{20a}, 수소원자) 또는 (R^{21a}, 수소원자)일 수 있고, 여기에서 R^{20a} 및 R^{21a}는 각각 독립적으로 히드록시기, 알콕시기 또는 식 -OCH₂OCH₂CH₂OCH₃로 표시되는 기이거나, R^{21a}는 보호된 히드록시기이거나, R^{20a} 및 R^{21a}는 함께 에폭시드환중의 산소원자를 나타낼 수 있고; n은 1 또는 2의 정수이고; 상기의 정의에 추가하여, Y, R¹⁰ 및 R²³은 이들이 결합하고 있는 탄소원자와 함께, 알킬기, 히드록시기, 1 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기, 알콕시기, 벤질기 및 식 -CH₂Se(C₆H₅)로 표시되는 기로 구성된 군으로부터 선택된 1 이상의 기로 임의로 치환되고, 질소원자, 황원자 및/또는 산소원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 5원 또는 6원의 복소환기를 나타낼 수 있다.

청구항3

제2항에 있어서, 화학식 1의 트리시클로 화합물이 R³ 및 R⁴ 또는 R⁵ 및 R⁶의 각각의 인접한 쌍이 이들이 결합하고 있는 탄소원자와의 사이에서 형성되는 또하나의 결합을 형성할 수 있고; R⁸ 및 R²³은 각각 독립적으로 수소원자이고; R⁹는 히드록시기이고; R¹⁰은 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 알킬기이고; X는 (수소원자, 수소원자) 또는 옥소기이고; Y는 옥소기이고; R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²²는 각각 메틸기이고; R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 (R^{20a}, 수소원자) 또는 (R^{21a}, 수소원자)이고, 여기에서, R^{20a}와 R^{21a}는 각각 히드록시기 또는 알콕시기이거나, R^{21a}는 보호된 히드록시기이고, n은 1 또는 2의 정수인 의약조성물.

청구항4

제3항에 있어서, 화학식 1의 트리시클로 화합물이 17-알릴-1,14-디히드록시-12-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로[22.3.1.0

4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온인 의약조성물.

청구항5

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 수난용성 약물 및 다른 계면활성제(들)를 용해하고 있는 계면활성제가 프로필렌글리콜 모노- 또는 디- 지방산 에스테르인 의약조성물.

청구항6

제5항에 있어서, 다른 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 경화 카스터유인 의약조성물.

청구항7

수난용성 약물과 2 이상의 계면활성제를 혼합하고, 상기 2 이상의 계면활성제중 적어도 하나의 계면활성제에 수난용성 약물 및 다른

계면활성제(들)를 용해하는 것을 포함하는 제1항에 따른 의약조성물의 제조방법.